

## PROYECTO DE PROSPECTO

**Flunisol**  
**Teriflunomida 14 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA

**FÓRMULA**

Cada Comprimido Recubierto contiene: Teriflunomida 14 mg. Excipientes: Carboximetil Almidón; Almidón de Maíz; Celulosa Microcristalina; Anhídrido Silícico Coloidal; Estearato de Magnesio; Lactosa; Opadry II YS-30-18056 White (\*1); Laca Aluminica Índigo Carmín.

(\*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Inmunosupresor selectivo.** Código ATC: L04AA31

**INDICACIONES**

**Flunisol** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR).

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES****Propiedades farmacodinámicas*****Acción farmacológica***

Teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidro-rotato-deshidrogenasa (DHODH), necesaria para la síntesis de novo de la pirimidina. Como consecuencia, Teriflunomida bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados que necesitan dicha síntesis de novo para expandirse. El mecanismo exacto por el cual Teriflunomida ejerce un efecto terapéutico en la esclerosis múltiple (EM) no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.

***Efectos farmacodinámicos******Sistema inmunológico***

Efectos en el número de células inmunológicas en la sangre: en los estudios controlados mediante placebo, Teriflunomida 14 mg una vez al día provocó una leve reducción media en el recuento de linfocitos, de menos de  $0,3 \times 10^9/l$ . Esto se produjo en los 3 primeros meses de tratamiento y los niveles se mantuvieron hasta el final de éste.

***Potencial para prolongar el intervalo QT***

En un estudio realizado en sujetos sanos se comparó con placebo la prolongación del intervalo QT. La Teriflunomida, en concentraciones en estado estacionario, no mostró ninguna capacidad para prolongar el

intervalo QTcF en comparación con placebo: la mayor diferencia en el tiempo entre Teriflunomida y placebo fue de 3,45 ms, con un límite máximo de 6,45 ms en el 90% CI.

#### ***Efecto en las funciones tubulares renales***

En estudios controlados mediante placebo, se observaron descensos medios en el ácido úrico en suero en un intervalo de 20 a 30% en pacientes tratados con Teriflunomida en comparación con placebo. El descenso medio de fósforo en suero fue de alrededor del 10% en el grupo de Teriflunomida en comparación con placebo. Se considera que estos efectos están relacionados con un aumento de la excreción tubular renal y no están relacionados con los cambios en las funciones glomerulares.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

##### ***Absorción***

La mediana de tiempo en que las concentraciones en plasma alcanzan el punto máximo está entre 1 y 4 horas después de la dosis tras la administración oral repetida de Teriflunomida, con una alta biodisponibilidad (aproximadamente 100%).

La comida no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la Teriflunomida.

De los parámetros farmacocinéticos predictivos medios calculados a partir del análisis de la farmacocinética de la población (PopPK) utilizando datos de voluntarios sanos y pacientes con EM, surge una lenta aproximación a la concentración estacionaria (es decir, aproximadamente 100 días (3,5 meses) para obtener el 95% de las concentraciones estacionarias) y el cociente estimado de acumulación del área bajo la curva (ABC) es de aproximadamente 34 veces.

##### ***Distribución***

La Teriflunomida está ampliamente ligada a las proteínas plasmáticas (>99%), probablemente albúmina, y se distribuye principalmente en el plasma. El volumen de distribución es de 11 l tras una sola administración intravenosa (IV). No obstante, esto parece ser una subestimación, ya que se observó una distribución amplia por los órganos en ratas.

##### ***Biotransformación***

La Teriflunomida se metaboliza de forma moderada y es el único componente detectado en el plasma. La principal forma de biotransformación de la Teriflunomida es la hidrólisis, siendo la oxidación una forma menor. Las formas secundarias implican oxidación, N-acetilación y la conjugación de sulfatos.

##### ***Eliminación***

La Teriflunomida se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como fármaco inalterado y probablemente por secreción directa. La Teriflunomida es un sustrato del transportador de salida BCRP, que podría estar relacionado con la secreción directa. Tras 21 días el 60,1% de la dosis administrada se excreta a través de las heces (37,5%) y la orina (22,6%). Tras el procedimiento de eliminación rápida con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (principalmente en heces). Según la predicción individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo PopPK de Teriflunomida en voluntarios sanos y pacientes de EM, la vida media fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Tras una sola administración IV, la eliminación total de Teriflunomida del cuerpo es de 30,5 ml/h.

##### ***Procedimiento de eliminación acelerada: colestiramina y carbón activado***

La eliminación de la Teriflunomida de la circulación se puede acelerar mediante la administración de colestiramina y carbón activado, presumiblemente mediante la interrupción de los procesos de reabsorción en el intestino. Las concentraciones de Teriflunomida medidas durante un procedimiento de 11 días para acelerar la eliminación de la Teriflunomida con 8 g de colestiramina tres veces al día, 4 g de colestiramina tres veces al día o 50 g de carbón activado dos veces al día tras el cese del tratamiento, han mostrado que estas dosificaciones fueron eficaces a la hora de acelerar la eliminación de la Teriflunomida, provocando un descenso de más del 98% en las concentraciones de Teriflunomida en plasma, siendo la colestiramina más rápida que el carbón. Tras la interrupción del tratamiento con Teriflunomida se redujo al 52% al final del día 1; 91% al final del día 3; 99,2% al final del día 7 y 99,9% al final del día 11. La elección de uno de los 3 procedimientos de eliminación debe depender de la tolerabilidad del paciente. Si no se tolera bien la colestiramina 8 g tres veces al día, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día. De forma alternativa,

también se puede utilizar carbón activado (no es necesario que los 11 días sean consecutivos a menos que haya necesidad de reducir la concentración de Teriflunomida en plasma rápidamente).

#### **Linealidad / no linealidad**

La exposición sistémica aumenta de forma proporcional a la dosis tras la administración oral de Teriflunomida de 7 a 14 mg.

#### **Características en grupos específicos de pacientes**

##### *Sexo, personas de edad avanzada, pacientes pediátricos*

Se identificaron varias fuentes de variabilidad intrínseca en sujetos sanos y pacientes en EM según el análisis de PopPK: edad, peso corporal, sexo, raza y niveles de albúmina y bilirrubina. No obstante, el impacto sigue siendo limitado (< 31%).

##### *Insuficiencia hepática*

La insuficiencia hepática leve y moderada no afectó a la farmacocinética de Teriflunomida. Así, no es necesario anticipar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No obstante, Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “CONTRAINDICACIONES”).

##### *Insuficiencia renal*

La insuficiencia renal grave no afecta a la farmacocinética de Teriflunomida. Así, no es necesario anticipar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

La administración oral repetida de Teriflunomida en ratones, ratas y perros hasta 3, 6 y 12 meses, respectivamente, reveló que la toxicidad afecta principalmente a la médula ósea, los órganos linfoides, la cavidad oral / tracto gastrointestinal, los órganos reproductores y el páncreas. También se observaron evidencias de efecto oxidativo en los hematíes. Anemia, descenso en el recuento de plaquetas y efectos en el sistema inmunológico, incluyendo leucopenia, linfopenia e infecciones secundarias, estuvieron relacionados con los efectos en la médula ósea y/o los órganos linfoides. La mayoría de efectos reflejan el modo básico de acción del compuesto (inhibición de la división celular). Los animales son más sensibles a la farmacología y, por tanto, a la toxicidad de la Teriflunomida que los humanos. Así, se observó toxicidad en animales a exposiciones equivalentes o inferiores a los niveles terapéuticos humanos.

Teriflunomida no fue mutagénica *in vitro* o clastogénica *in vivo*. La clastogenicidad observada *in vitro* se consideró un efecto indirecto relacionado con el desequilibrio de la combinación de nucleótidos provocado por la farmacología de la inhibición de DHO-DH. El metabolito menor TFMA (4-trifluorometilnilina) provocó mutagenicidad y clastogenicidad *in vitro* pero no *in vivo*.

No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.

La fertilidad no resultó afectada en las ratas a pesar de los efectos adversos de Teriflunomida en los órganos reproductores masculinos, incluyendo el descenso del recuento de espermatozoides. No hubo malformaciones en la descendencia de las ratas macho a las que se administró Teriflunomida antes de su apareamiento con ratas hembra sin tratar. Teriflunomida fue embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis que están dentro del intervalo terapéutico humano. También se observaron efectos adversos en la descendencia tras la administración de Teriflunomida a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia. Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el varón a través del tratamiento con Teriflunomida es bajo. La exposición estimada del plasma femenino a través del semen de un paciente tratado se espera que sea 100 veces menor que la exposición del plasma tras 14 mg de Teriflunomida oral.

#### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja: 1 comprimido recubierto de **Flunisol** una vez al día.

##### **Modo de administración**

Los Comprimidos Recubiertos se administran vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. **Flunisol** puede tomarse con o sin comida.

Un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple debe iniciar y supervisar el tratamiento.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Población de edad avanzada***

**Flunisol** se debe utilizar con precaución en pacientes de 65 o más años debido a la falta de datos suficientes sobre seguridad y eficacia.

#### ***Insuficiencia renal***

No será necesario ajustar a la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave que no estén en diálisis.

No se evaluó a los pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis. Teriflunomida está contraindicada en esta población (ver “CONTRAINDICACIONES”).

#### ***Insuficiencia hepática***

No será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “CONTRAINDICACIONES”).

#### ***Población pediátrica***

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de **Flusinol** en niños de 10 a 18 años.

No existe una recomendación de uso específico para Teriflunomida en niños de 0 a 10 años para el tratamiento de esclerosis múltiple.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Mujeres embarazadas o en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con Teriflunomida y, a partir de entonces, siempre que los niveles plasmáticos estén por encima de 0,02 mg/l (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”). Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Mujeres en período de lactancia (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Pacientes con estados de inmunodeficiencia graves, por ejemplo SIDA.

Pacientes con un importante deterioro de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas.

Pacientes con una infección activa grave, hasta que ésta se resuelva (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Pacientes con insuficiencia renal grave en tratamiento con diálisis, ya que no hay experiencia clínica suficiente en este grupo de pacientes.

Pacientes con hipoproteïnemia grave, por ejemplo síndrome nefrótico.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Procedimientos de eliminación acelerada**

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, tarda una media de 8 meses en alcanzar concentraciones en plasma inferiores a 0,02 mg/l, aunque debido a la variación individual en el aclaramiento de las sustancias, puede tardar hasta 2 años. Se puede utilizar un procedimiento de eliminación acelerada en cualquier momento tras la interrupción del tratamiento con Teriflunomida (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia” y “Propiedades farmacocinéticas”).

### **Efectos hepáticos**

Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con Teriflunomida (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Este aumento se observa mayoritariamente durante los 6 primeros meses de tratamiento.

Las enzimas hepáticas deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con Teriflunomida, cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y cada 8 semanas a partir de entonces o según los síntomas y

signos clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/o orina oscura. Para elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal, se debe realizar una monitorización semanal. El tratamiento con Teriflunomida debe interrumpirse si se sospecha daño hepático; debe considerarse la interrupción del tratamiento con Teriflunomida si se confirman enzimas hepáticas aumentadas (más del triple del límite superior normal (LSN)).

Los pacientes con una enfermedad hepática pre-existente pueden tener mayor riesgo de desarrollar enzimas hepáticas aumentadas al tomar Teriflunomida y deben ser monitorizados estrechamente por si mostraran signos de enfermedad hepática.

El medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol.

Ya que la Teriflunomida está altamente ligada a las proteínas y su unión depende de las concentraciones de albúmina, se espera que las concentraciones de Teriflunomida libre en plasma aumenten en pacientes con hipoproteinemia, por ejemplo, con síndrome nefrótico.

Teriflunomida no debe utilizarse en pacientes con situaciones de hipoproteinemia grave.

### **Presión arterial**

Puede producirse una elevación de la presión arterial durante el tratamiento con Teriflunomida (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Debe comprobarse la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con Teriflunomida y, de forma periódica, a partir de entonces. Se debe tratar adecuadamente el aumento de la presión arterial antes y durante el tratamiento con Teriflunomida.

### **Infecciones**

En pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con **Flunisol** se debe retrasar hasta su resolución.

En estudios controlados mediante placebo, no se observó un aumento de las infecciones graves con Teriflunomida (ver “REACCIONES ADVERSAS”). No obstante, debido al efecto inmunomodulador de **Flunisol**, si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento y se deben volver a valorar los beneficios y los riesgos antes de reiniciarlo. Debido a su prolongada vida media, se puede considerar la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con **Flunisol** que notifiquen a su médico si sufren síntomas de infección. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben iniciar el tratamiento con **Flunisol** hasta su resolución.

Se desconoce la seguridad de **Flunisol** en pacientes con tuberculosis latente, ya que no se realizó de forma sistemática un screening de tuberculosis en los estudios clínicos. En pacientes positivos en las pruebas de diagnóstico de screening de la tuberculosis, se debe realizar un tratamiento médico estándar antes de empezar el tratamiento con **Flunisol**.

### **Reacciones respiratorias**

No se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con Teriflunomida en los ensayos clínicos. Sin embargo, se han notificado casos de EPI, que es un trastorno potencialmente mortal, durante el tratamiento con leflunomida, el compuesto original. EPI puede ocurrir de forma aguda durante el tratamiento; el riesgo de padecer el EPI aumenta en pacientes que tenían antecedentes de EPI mientras estaban en tratamiento con leflunomida.

Los síntomas pulmonares, como tos persistente y disnea, pueden ser motivo de interrupción del tratamiento y de exploraciones complementarias, según proceda.

### **Efectos hematológicos**

Se observó un descenso medio del recuento de leucocitos aproximadamente 15% de los niveles basales (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Como precaución, debe haber un hemograma completo reciente disponible, que incluya fórmula leucocitaria y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con **Flunisol** y se debe valorar el hemograma completo durante el tratamiento con **Flunisol** según lo indiquen los signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones).

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia pre-existentes, así como en pacientes con deterioro de la función de la médula ósea o con riesgo de supresión de médula ósea, aumenta el riesgo de alteraciones hematológicas. Si tales efectos se producen, se debe considerar el procedimiento de eliminación acelerada para reducir los niveles de Teriflunomida en plasma.

En casos de reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe interrumpir el tratamiento con **Flunisol** y cualquier tratamiento mielosupresor simultáneo y se debe considerar un procedimiento de eliminación acelerada.

#### **Reacciones cutáneas**

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con Teriflunomida poscomercialización (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, también se ha notificado casos muy raros de reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS).

En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de Teriflunomida. Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica/síndrome de Lyell), se debe interrumpir el tratamiento con Teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de inmediato. En tales casos, los pacientes no se deben re exponer a Teriflunomida (ver “CONTRAINDICACIONES”).

#### **Neuropatía periférica**

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con **Flunisol** (ver “REACCIONES ADVERSAS”). La mayoría de los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento con **Flunisol**. Sin embargo, hubo una amplia variabilidad en el desenlace final, es decir, en algunos pacientes con neuropatía se resolvió y algunos pacientes tuvieron síntomas persistentes. Si un paciente en tratamiento con **Flunisol** desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la interrupción del tratamiento con **Flunisol** y realizar un procedimiento de eliminación acelerada.

#### **Vacunación**

Dos estudios clínicos han mostrado que la vacunación con neoantígenos inactivados (primera vacunación), o antígeno de recuerdo (re-exposición) fue segura y eficaz durante el tratamiento con **Flunisol**. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infecciones y, por tanto, se debe evitar.

#### **Tratamientos inmunosupresores o inmunomodulador**

Ya que la leflunomida es el componente original de la Teriflunomida, no se recomienda su administración simultánea.

No se ha evaluado la administración conjunta de fármacos antineoplásicos o inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la EM. Los estudios de seguridad, en los que la Teriflunomida se administró de forma simultánea con interferón beta o acetato de glatiramer durante períodos de hasta un año, no revelaron ningún problema de seguridad específico, pero se observó un mayor índice de reacciones adversas en comparación con la monoterapia con Teriflunomida. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

#### **Cambio desde o a Flunisol**

Según los datos clínicos relacionados con la administración simultánea de Teriflunomida con interferón beta o acetato de glatiramer, no se requiere un período de espera al iniciar Teriflunomida tras interferón beta o acetato de glatiramer, o al iniciar interferón beta o acetato de glatiramer tras Teriflunomida.

Debido a la larga vida media de natalizumab, la exposición simultánea y por tanto, los efectos inmunes simultáneos, pueden darse hasta 2-3 meses después de la interrupción de natalizumab si **Flunisol** se inició de forma inmediata. Por tanto, se requiere precaución a la hora de cambiar pacientes de natalizumab a **Flunisol**.

Según la vida media de fingolimod, es necesario un intervalo de 6 semanas sin tratamiento para su eliminación de la circulación y un período de 1 a 2 meses para que los linfocitos vuelvan a sus niveles normales tras la interrupción de fingolimod. Si se inicia **Flunisol** durante este intervalo se provocará una

exposición simultánea al fingolimod. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.

#### **Lactosa**

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### ***Interacciones farmacocinéticas de otros compuestos con Teriflunomida***

La principal ruta de biotransformación de Teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una forma menor.

**Inductores potentes del citocromo P450 (CYP) y de los transportadores:** la administración conjunta de dosis repetidas (600 mg una vez al día durante 22 días) de rifampicina (inductor de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), así como de un inductor de la P-glicoproteína transportadora de salida (P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) con Teriflunomida (70 mg una sola dosis) provocó un descenso de aproximadamente el 40% en la exposición a Teriflunomida. Rifampicina y otros inductores potentes conocidos del CYP y de los transportadores, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e hipérico se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con Teriflunomida.

##### ***Colestiramina o carbón activado***

Se recomienda que los pacientes que estén recibiendo Teriflunomida no sean tratados con colestiramina o carbón activado ya que esto produce un descenso rápido y significativo de la concentración en plasma, a menos que se busque una eliminación acelerada. Se cree que el mecanismo reside en la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal de Teriflunomida.

##### ***Interacciones farmacocinéticas de Teriflunomida con otros compuestos***

##### ***Efectos de Teriflunomida en el sustrato CYP2C8***

Hubo un incremento de la  $C_{máx}$  y ABC medios de repaglinida (1,7 y 2,4-veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de Teriflunomida, lo que sugiere que Teriflunomida inhibe el CYP2C8 *in vivo*. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP2C8, como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con Teriflunomida.

##### ***Efecto de Teriflunomida en los anticonceptivos orales***

Hubo un incremento de la  $C_{máx}$  y el ABC(0-24) medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la  $C_{máx}$  y el ABC(0-24) medios del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de Teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa a la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar cuando se seleccione o ajuste el tratamiento anticonceptivo oral que se vaya a utilizar en combinación con Teriflunomida.

##### ***Efecto de Teriflunomida en el sustrato CYP1A2***

Las dosis repetidas de Teriflunomida redujeron la  $C_{máx}$  y el ABC medios de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y un 55%, respectivamente, lo que sugiere que Teriflunomida puede ser un inductor débil del CYP1A2 *in vivo*. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (como duloxetina, alosetron, teofilina y tizandina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con Teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de estos productos.

##### ***Efecto de Teriflunomida en la warfarina***

Las dosis repetidas de Teriflunomida no tuvieron efectos en la farmacocinética de Swarfarina, lo que indica que Teriflunomida no es inhibidora ni inductora del CYP2C9. No obstante, se observó una reducción del 25% en la razón internacional normalizada (RIN) cuando se administró Teriflunomida conjuntamente con warfarina, en comparación con warfarina sola. Así, cuando se administre warfarina conjuntamente con Teriflunomida, deberán realizarse un seguimiento y una monitorización estrecha de la RIN.

##### ***Efecto de Teriflunomida en los sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT-3)***

Hubo un incremento de la  $C_{máx}$  y ABC medios del cefaclor (1,43 y 1,54 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de Teriflunomida, lo que sugiere que Teriflunomida inhibe el OAT3 *in*

*vivo*. Por tanto, se recomienda tener precaución a la hora de administrar Teriflunomida conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

*Efecto de Teriflunomida en el transportador de salida BCRP y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos B1 B3 (OATP1B1/B3)*

Hubo un incremento de la  $C_{máx}$  y el ABC medios de rosuvastatina (2,65 y 2,51 veces respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de Teriflunomida. No obstante, no hubo un impacto aparente de este aumento en la exposición de rosuvastatina en plasma en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Para rosuvastatina, se recomendó una reducción de la dosis del 50% para la administración conjunta con Teriflunomida. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo metotrexato, topotecano, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y la familia OATP, especialmente los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración conjunta de Teriflunomida también se debe realizar con precaución. Se debe monitorizar a los pacientes estrechamente por si se observaran signos y síntomas de exposición excesiva a los medicamentos y considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Uso en hombres**

Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con Teriflunomida es bajo (ver “Datos Preclínicos sobre seguridad”).

#### **Embarazo**

Existen datos limitados sobre la utilización de Teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Teriflunomida puede causar defectos graves de nacimiento si se administra durante el embarazo. Teriflunomida está contraindicado durante el embarazo (ver “CONTRAINDICACIONES”).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y después del tratamiento siempre que los niveles de Teriflunomida en plasma estén por encima de 0,02 mg/l. Durante este período las mujeres deben consultar con el médico cualquier plan que tengan de interrumpir o cambiar de método anticonceptivo.

Se debe avisar a la paciente que ante cualquier retraso en la menstruación o cualquier otro motivo que haga sospechar un embarazo, se debe avisar al médico de inmediato para que se realicen las pruebas de embarazo y, si fueran positivas, el médico y la paciente deben discutir los riesgos de embarazo. Es posible que reducir rápidamente el nivel de Teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de eliminación acelerada descrito a continuación, ante el primer retraso de menstruación, pueda reducir el riesgo para el feto.

En el caso de mujeres en tratamiento con Teriflunomida que deseen quedarse embarazadas, el tratamiento debe interrumpirse y se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada para alcanzar más rápidamente una concentración inferior a 0,02 mg/l; sin un procedimiento de eliminación acelerada, los niveles de Teriflunomida en plasma pueden ser superiores a 0,02 mg/l durante una media de 8 meses, sin embargo, en algunos pacientes alcanzar una concentración inferior a 0,02 mg/l pueden tardar hasta 2 años. Así, deben medirse las concentraciones de Teriflunomida en plasma antes de que una mujer comience a intentar quedarse embarazada. Cuando se determine que la concentración de Teriflunomida en plasma es inferior a 0,02 mg/l, se deberá volver a determinar de nuevo tras un intervalo de, al menos, 14 días. Si, en ambas ocasiones, las concentraciones son inferiores a 0,02 mg/l, se espera que no haya riesgo para el feto.

#### **Registro de embarazos**

A fin de contribuir al monitoreo de la seguridad de medicamentos, tanto los profesionales de la salud como las pacientes pueden comunicar la eventualidad de un embarazo bajo tratamiento a: correo electrónico: [informacionmedica@synthonbago.com.ar](mailto:informacionmedica@synthonbago.com.ar), teléfono: 11-4384-9970/71/72 interno 2605.

#### **Procedimiento de eliminación acelerada**

Tras interrumpir el tratamiento con Teriflunomida:



• Se administra colestiramina 8 g 3 veces al día durante un período de 11 días o, si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día.

• Alternativamente se puede utilizar 50 g de carbón activado en polvo cada 12 horas durante 11 días.

No obstante, después de realizar los procedimientos de eliminación acelerada, es necesario verificar mediante 2 pruebas separadas por un intervalo de, al menos 14 días y esperar un mes y medio entre su primer resultado inferior a 0,02 mg/l y la fertilización.

Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo pueden afectar a la absorción de estrógenos y progestágenos, de forma que no se puede garantizar un efecto fiable de los anticonceptivos orales durante el procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado en polvo. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos alternativos.

### **Lactancia**

Los estudios realizados en animales han mostrado que Teriflunomida se excreta en la leche materna. Por ello, no se debe administrar Teriflunomida a las mujeres en períodos de lactancia.

### **Fertilidad**

Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”). Aunque no hay suficientes datos en humanos, no se anticipa ningún efecto en la fertilidad masculina o femenina.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias**

La influencia de Teriflunomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En el caso de reacciones adversas como mareo, que se han notificado con leflunomida, el compuesto original, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar adecuadamente puede verse alterada. En tales casos, los pacientes deben evitar conducir y utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Teriflunomida es el metabolito principal de leflunomida. El perfil de seguridad de leflunomida en pacientes que sufren de artritis reumatoide y artritis psoriásica puede ser pertinente a la hora de prescribir Teriflunomida en pacientes con EM.

En pacientes con esclerosis múltiple recurrente tratados con Teriflunomida una vez al día, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron: cefalea, diarrea, aumento de ALT, náuseas y alopecia. En general, la cefalea, la diarrea, las náuseas y la alopecia, fueron de leves a moderadas, transitorias e infrecuentemente condujeron a la interrupción del tratamiento.

### **Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas notificadas con Teriflunomida 7 ó 14 mg en los estudios controlados mediante placebo, en un rango > 1% frente a placebo, se muestran a continuación. Las frecuencias se definieron según la siguiente convención: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1000 a <1/100); raras (>1/10000 a <1/1000); muy raras (>1/10.000); frecuencia no conocida (no se puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden descendiente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)		Gripe, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, bronquitis, sinusitis, faringitis, cistitis, gastroenteritis viral, herpes oral, infección dental, laringitis, tiña del pie.				Infecciones graves incluyendo sepsis (a)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”) Anemia.	Trombocitopenia leve (plaquetas <100.000)			
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas leves.				Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o diferida) incluyendo anafilaxia y angiodema.
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad.				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, ciática, síndrome del túnel carpiano.	Hiperestesia, neuralgia, neuropatía periférica.			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones.				
Trastornos vasculares		Hipertensión (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Enfermedad pulmonar intersticial (*)	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Dolor en la región abdominal superior, vómitos, dolor dental.				Pancreatitis, estomatitis
Trastornos de la piel	Alopecia	Erupción, acné.				Reacciones

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
y del tejido subcutáneo						cutáneas graves.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, mialgia, artralgia.				
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria.				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia.				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor.				
Exploraciones complementarias	Elevación de ALT (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)	Glutamyltransferasa gamma (GGT), aspartato aminotransferasa elevadas, disminución de peso, recuento disminuido de neutrófilos. Recuento de leucocitos disminuido (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). Elevación de la creatina fosfoquinasa sérica.				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor post-traumático.			

(\*) Basado solo en datos de leflunomida.

(a) Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Alopecia*

Se notificaron casos de alopecia con síntomas como afinamiento y pérdida del pelo, asociados o no al cambio en la textura del mismo, en el 13,9% de los pacientes tratados con 14 mg de Teriflunomida frente al 5,1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se describieron como difusos o generalizados por el cuero cabelludo (no se notificaron pérdidas de pelo totales) y se dieron, más a menudo,

durante los 6 primeros meses y con una resolución en el 87,1% de los pacientes tratados con Teriflunomida 14 mg. La interrupción del tratamiento debida a la alopecia fue del 1,3% en los grupos de Teriflunomida 14 mg, respectivamente, frente al 0,1% del grupo de placebo.

#### **Efectos hepáticos**

Durante los estudios controlados mediante placebo se detectó lo siguiente:

Aumentos de ALT con respecto al estado basal en los pacientes de los estudios controlados con placebo		
	Placebo	Teriflunomida 14 mg
>3 LSN	6,6%	8,0%
>5 LSN	3,7%	3,1%
>19 LSN	1,6%	0,9%
>20 LSN	0,4%	0,3%

Se observaron leves aumentos de las transaminasas, con ALT igual o inferior a 3 veces LSN, con más frecuencia en los grupos tratados con Teriflunomida que en los grupos tratados con placebo. La frecuencia de los aumentos por encima de 3 veces LSN y superior fue equilibrada entre los grupos de tratamiento. Estas elevaciones de las transaminasas se dieron, principalmente en los 6 primeros meses de tratamiento y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento. El tiempo de recuperación osciló entre meses y años.

#### **Efectos de la presión sanguínea**

Con respecto al uso de Teriflunomida y el aumento de la presión arterial se evidenció lo siguiente:

- la presión arterial sistólica fue de > 140 mm Hg en el 19,9% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 15,5% de los pacientes que recibieron placebo;
- la presión arterial sistólica fue de > 160 mm Hg en el 3,8% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 2,0% de los pacientes que recibieron placebo;
- la presión arterial diastólica fue de > 90 mm Hg en el 21,4% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 13,6% de los pacientes que recibieron placebo.

#### **Infecciones**

No se observaron incrementos en infecciones graves con Teriflunomida 14 mg (2,7%) en comparación con placebo (2,2%). Infecciones graves oportunistas ocurrieron en 0,2% de cada grupo. Se han notificado poscomercialización infecciones graves incluyendo sepsis, en algunos casos mortales.

#### **Efectos hematológicos**

En los ensayos placebo-control con Teriflunomida, se observó una disminución media que afectaba al recuento de glóbulos blancos (15% respecto a los niveles basales, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos), a pesar de que en algunos pacientes se observó una mayor disminución. La disminución en el recuento medio respecto de los niveles basales ocurrió durante las 6 primeras semanas, después se estabilizó con el tiempo durante el tratamiento pero a niveles disminuidos (disminución de menos de un 15% respecto al basal). El efecto en los eritrocitos (<2%) y en el recuento de plaquetas (<10%) fue menos pronunciado.

#### **Neuropatía periférica**

Se notificaron casos de neuropatía periférica, incluyendo polineuropatía y mononeuropatía (por ejemplo síndrome del túnel carpiano) con más frecuencia en pacientes que recibían Teriflunomida que en pacientes que recibían placebo. La incidencia de neuropatía periférica confirmada por los estudios de conducción nerviosa fue del 1,9% en pacientes con 14 mg de Teriflunomida, en comparación con el 0,4% en pacientes con placebo. El tratamiento se interrumpió en 5 pacientes con neuropatía periférica con Teriflunomida 14 mg. Se notificó la recuperación, tras interrumpir el tratamiento, de 4 de estos pacientes.

#### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)**

No parece que haya un mayor riesgo de malignidad con Teriflunomida en la experiencia de los ensayos clínicos. El riesgo de malignidad, especialmente en los trastornos linfoproliferativos, aumenta con el uso de otras sustancias que afectan el sistema inmunológico (efecto de clase).

#### **Reacciones cutáneas graves**

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con Teriflunomida poscomercialización (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

#### **Síntomas**

No hay experiencia relacionada con la sobredosis o intoxicación en humanos con Teriflunomida. Se administraron 70 mg al día de Teriflunomida hasta 14 días en sujetos sanos. Las reacciones adversas concordaron con el perfil de seguridad para Teriflunomida en pacientes con EM.

#### **Tratamiento**

En caso de toxicidad o sobredosis importante, se recomienda el tratamiento con colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. El procedimiento de eliminación recomendado es colestiramina 8 g tres veces al día durante 11 días. Si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día durante 11 días. De forma alternativa, en caso de que no hubiera colestiramina disponible, también se puede utilizar 50 g de carbón activado dos veces al día durante 11 días. Además, si fuera necesario por motivos de tolerabilidad, la administración de colestiramina o carbón activado no necesita hacerse en días consecutivos (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**

Para información adicional del producto comunicarse con Synthon Bagó – Orientación a Pacientes: 0800-999-8432 - [programa@synthonbago.com.ar](mailto:programa@synthonbago.com.ar)

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **FLUNISOL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 58.707.

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 4090/18.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

# Synthon - Bagó

**MS Synthon Bagó S.A.**

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castaños 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.